

MS-TAUDIN NATALITSUMABIHOIDON TOTEUTUS TAMPEREEN YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA

Ida Westerberg
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
19.2.2015

WESTERBERG IDA: MS-TAUDIN NATALITSUMABIHOIDON TOTEUTUS TAMPEREEN YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA

Kirjallinen työ, 37 s.
Ohjaaja: Professori Irina Elovaara

19.2.2015

Avainsanat: multippeliskleroosi, immunomoduloiva hoito, humaanin monoklonaalinen vasta-aine, hoitovaste, JC-polyomavirus, progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia

Aktiivisen aaltomaisen MS-taudin hoitoon voidaan käyttää natalitsumabia ensilinjan hoitojen riittämättömän hoitovasteen tai toisinaan myös niiden siedettävyyden ongelmien vuoksi. Ensimmäisenä hoitona se voi tulla kyseeseen erityisen aktiivisessa taudissa. Natalitsumabi on vasta-aine, $\alpha 4$ -integrini-antagonisti, joka hillitsee MS-taudin patogeenisille tyypillisten autoreaktiivisten T-solujen aktivaatiota ja pääsyä veri-aivoesteeseen läpi keskushermostoon. Natalitsumabin on todettu olevan erittäin tehokas vähentämään sekä pahenemisvaiheiden että aktiivisuutta kuvaavien magneettikuvaus (MK) -muutosten ilmaantuvuutta. Natalitsumabiin liittyy kuitenkin JC-viruksen aiheuttaman vakavan ja usein henkeä uhkaavan PML-taudin riski, joka on huomioitava hoidon aloituksessa ja seurannassa.

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Tampereen yliopistollisessa sairaalassa 1.1.2007–31.12.2012 aloitetun natalitsumabihoidon aiheita, saavutettua hoitovastetta ja hoidon lopettamiseen johtaneita tekijöitä.

Tulosten perusteella MS-tauti oli aktiivinen lähes kaikilla potilailla (N=41/42), joille hoito aloitettiin. Heistä 88 % oli edeltävästi saanut ensilinjan immunomoduloivaa hoitoa. Taudin aktiivisuus ensilinjan hoidoista huolimatta oli ensisijainen syy natalitsumabin aloittamiseen 69 %:lla potilaista. Hoidon aikana pahenemisvaiheet vähenivät 32 potilaalla (76 %), eikä gadoliniumilla tehostuvia leesioita ilmaantunut yhdellekään potilaalle. Suurella osalla potilaista (81 %) taudin aktiivisuutta ei havaittu kliinisesti eikä MK-muutosten perusteella (gadoliniumilla tehostuvat ja T2-leesiot). EDSS-asteikolla arvioitu haitta pieneni puolella potilaista. Taudin etenemistä havaittiin vähemmistöllä potilaista EDSS-asteikon (N=6) ja/tai MK:n (T1-leesiot ja atrofia) (N=7) perusteella. Hoito lopetettiin suurimmalla osalla (64 %) kohonneen PML-riskin vuoksi, kun JC-virusvasta-ainepositiivisuus todettiin. Pienellä osalla potilaista syynä oli riittämätön hoitovaste (12 %) tai ongelmat hoidon siedettävyydessä (4,8 %).

Tutkimuksen perusteella natalitsumabi hillitsee merkittävästi MS-taudin kliinistä ja MK:lla havaittavaa taudin aktiivisuutta sekä voi vähentää haittaa ja aivojen kroonisia MS-muutoksia.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	4
1.1 MULTIPPELISKLEROOSI	4
1.1.1 MS-TAUDIN ETIOLOGIA JA PATOGENEESI	4
1.1.2 MS-TAUDIN EPIDEMIOLOGIA SUOMESSA	5
1.1.3 MS-TAUDIN OIREKUVA, TAUDINKULKU JA DIAGNOSTIIKKA	5
1.1.4 AALTOMAISEN MS-TAUDIN HOITO	7
1.2 NATALITSUMABI	9
1.2.1 NATALITSUMABIN VAIKUTUSMEKANISMI	9
1.2.2 NATALISUMABIN KLIININEN TEHO	9
1.2.3 NATALITSUMABIN HAITTAVAIKUTUKSET JA PROGRESSIIVINEN MULTIFOKAALINEN LEUKOENKEFALOPATIA	12
1.2.4 NATALITSUMABIN KÄYTTÖ AALTOMAISEN MS-TAUDIN HOIDOSSA	15
2. AINEISTO JA MENETELMÄT	16
3. TULOKSET	18
3.1 NATALITSUMABILLA HOIDETTUIJEN MS-POTILAIJEN DEMOGRAFISET JA KLIINISET TIEDOT	18
3.2 NATALITSUMABIHOIDON ALOITUKSEN AIHEET	21
3.3 NATALITSUMABIN VAIKUTUS MS-TAUDIN AKTIIVISUUTEEN JA HAITTAAN	22
3.3.1 KLIININEN AKTIIVISUUS JA HAITTA	23
3.3.2 MAGNEETTIKUVAUKSESSA HAVAITTU AKTIIVISUUS JA HAITTA	23
3.4 MAGNEETTIKUVAUKSEN KÄYTTÖ NATALITSUMABIHOIDON SEURANNASSA	25
3.5 NATALITSUMABIHOIDON KESTO, LOPETTAMISEN SYYT JA HAITTAVAIKUTUKSET	26
3.5.1 PML-RISKIN KOHOAMINEN	26
3.5.2 MUUT HOIDON LOPETTAMISEEN JOHTANEET TEKIJÄT	27
3.5.3 MUUT HAITTAVAIKUTUKSET	27
4. POHDINTA	28
5. LÄHTEET	34

1. JOHDANTO

1.1 Multippeliskleroosi

1.1.1 MS-taudin etiologia ja patogeneesi

Multippeliskleroosi eli MS-tauti on keskushermoston tulehduksellinen autoimmuunisairaus, joka on tavallisimpia nuorten aikuisten neurologista vammaisuutta aiheuttavia sairaustiloja.

Tulehdusprosessi käynnistyy suurelta osin tuntemattomien ympäristötekijöiden ja alttiuserien vuorovaikutuksesta. Sairauden periytyminen on monitekijäinen ja esiintyminen suvuittain yleisempää (Compston A ja Coles A 2002). Patogeneesi perustuu myeliiniin kohdistuvien autoreaktiivisten T-solujen epätarkoituksenmukaiseen aktivoitumiseen säätelyjärjestelmien samanaikaisesti pettäessä. Aktivoituneet solut jakaantuvat, pääsevät siirtymään verenkiertoon ja adheesiomolekyyliensä avulla veri-aivoesteen läpi keskushermostoon. Tulehduksen välittäjäaineet ylläpitävät inflammaatiota, veri-aivoesteen läpäisykykyä ja aiheuttavat edelleen kudostuhoa. Seurauksena on immuunijärjestelmän aktivaatio, myeliinin ja aksonien akuutti inflammatorinen vaurio, osittainen toiminnan ja myeliinin rakenteen korjaantuminen ja lopulta postinflammatorinen gliosisi sekä neurodegeneraatio (Compston A ja Coles A 2002). Taudinkulkua kuvaavat oirejaksot eli pahenemisvaiheet, joiden välillä tapahtuu joko täydellinen tai osittainen paraneminen ja tavallisesti ajan myötä siirtyminen tasaisesti etenevään, sekundaarisesti progressiiviseen, tautimuotoon (Compston A ja Coles A 2002).

Keskeisinä neuropatologisina löydöksinä MS-taudissa ovat keskushermoston valkean aineen demyelinaatiopesäkkeet, aksonikato, rajoitettu remyelinaatio ja lopulta krooniset gliottiset muutokset (Compston A ja Coles A 2002). MS-taudin oireet ja löydökset liittyvät demyelinaatiopesäkkeiden anatomiseen sijaintiin. Isoaivojen alue on usein osallisena, ja oireet voivat olla monimuotoisia ja epämääräisiä kuten motoristen ratojen vauriosta johtuvia tai

kognitiivisiin toimintoihin liittyviä. Tyypillisiä paikallisia oireita aiheuttavat leesiot näköradassa, aivorungossa, pikkuaivoissa ja selkäytimessä (Compston A ja Coles A 2002).

1.1.2 MS-taudin epidemiologia Suomessa

MS-taudin epidemiologiasta Suomessa on julkaistu tuoreita kotimaisia tutkimuksia (Holmberg M ym. 2013, Krökki O ym. 2011, Sumelahti ML ym. 2014). Vuosina 1981–2010 MS-taudin ikävakioitu ilmaantuvuus Pirkanmaalla oli 6.7/100 000 henkilövuotta kohden, Vaasassa 8.3/100 000 ja Seinäjoella jopa 12.5/100 000. Kymmenen vuoden jaksoissa ilmaantuvuus oli kasvanut tasaisesti Pirkanmaan alueella ja kaksinkertaistunut Vaasassa sekä Seinäjoella. Naisilla ilmaantuvuus oli merkitsevästi suurempaa kaikissa ikäryhmissä ja lisääntyi kymmenen vuoden jaksoissa sekä Vaasassa että Seinäjoella. Vuosina 2001–2010 naisilla ilmaantuvuus oli Pirkanmaalla 2.2-kertainen, Vaasassa 2.8-kertainen ja Seinäjoella 2.3-kertainen miesten ilmaantuvuuteen verrattuna (Holmberg M ym. 2013). Kokonaisuudessaan aaltomaisen MS-taudin ilmaantuvuuden on todettu vuosina 1981–2010 lisääntyneen 4.2 tapauksesta 9.7 tapaukseen 100 000 henkilövuotta kohden, ja lisäksi naisten ilmaantuvuus on kasvanut suhteessa miehiin 1.9-kertaisesta 2.3-kertaiseksi (Sumelahti ML ym. 2014). MS-taudin ilmaantuvuudessa naisilla on todettu merkitsevää lisääntymistä myös Pohjois-Pohjanmaan alueella vuosina 1992–2007. Yhteyttä vähäiseen elinikäisen UV-altistuksen määrään ja D-vitamiinin puutteeseen epäillään, koska MS-taudin esiintyvyys on yleisesti suurempi korkeammilla leveysasteilla (Krökki O ym. 2011).

1.1.3 MS-taudin oirekuva, taudinkulku ja diagnostiikka

Suurimmalla osalla MS-tauti puhkeaa aaltomaisena muotona, mikä tarkoittaa pahenemisvaiheiden eli relapsien ja vakaiden jopa oireettomien aikojen vuorottelua. Pahenemisvaihe määritellään vähintään 24 tunnin ja enintään neljän viikon kestoiseksi uudeksi neurologiseksi puutosoireeksi tai vanhojen oireiden merkittäväksi pahentumiseksi ilman muuta selittävää syytä kuten kuumeilua tai infektiota. Edellisen pahenemisvaiheen alusta täytyy olla kulunut vähintään 30 päivää, jotta voidaan puhua uudesta pahenemisvaiheesta. Pahenemisvaiheen aikana patogeneettisesti keskushermostossa vallitsee aktiivinen tulehdusprosessi. Taudin edetessä tulehdusaktiiviteetti sammuu ja sairaus siirtyy tasaisesti etenevään vaiheeseen, jossa toimintakyky heikkenee etenevästi (Kuusisto H 2012).

Useimmiten aaltomainen MS-tauti alkaa monosymptomaattisena kliinisesti eriytyneenä oireyhtymänä (KEO) eli yhdeltä keskushermoston alueelta tulevan neurologisena oireena. Noin 25–50 %:lla KEO ilmenee myeliittinä tai optikusneuriittina ja 15 %:lla aivorungon alueen oireina (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Myeliittiin eli selkäytimen tulehdukselliseen muutokseen voi liittyä alaraajojen tuntohäiriöitä, voimattomuutta ja virtsarakon toiminnanhäiriöitä. Optikusneuriitti eli näköhermontulehdus ilmenee näön sumenemisena ja silmän liikutteluarkuutena. Aivorungon KEO oireilee tavallisimmin trigeminusneuralgiana tai internukleaarisena oftalmoplegiana, joista jälkimmäiseen liittyy nystagmus ja kaksoiskuvat. Infektio on usein KEO:n ja pahenemisvaiheiden edeltäjänä (Kuusisto H 2012). Pelkkä kliininen löydös ensimmäisen KEO:n kohdalla ei johda MS-diagnoosiin, vaan on osoitettava vaurioita useammalta keskushermoston alueelta ja niiden lisääntyminen ajan kuluessa. Toisaalta KEO-potilaalla, jolla havaitaan muutoksia magneettikuvassa, on suurentunut riski kehittää kliinisesti varma MS-tauti jatkossa. Seuranta on tarpeen kaikille KEO-potilaille, joilla todetaan poikkeavuutta keskushermoston MK:ssa ja/tai selkäydinnestenäytteessä. Seurannan kiireellisyys riippuu arvioidusta MS-taudin riskin suuruudesta (Kuusisto H 2012).

Keskushermoston magneettikuvaus eli MK on tärkein lisätutkimus MS-taudin diagnostiikassa (Paty DW ym. 1988, Polman ym. 2011). T2-painotteisissa kuvissa leesiot ovat tyypillisesti soikeita runsassignaalisia muutoksia, jotka paikantuvat tavallisesti periventrikulaarisesti, jukstakortikaalisesti tai infratentoriaalisesti. T1-painoitteisten kuvien leesiot ovat kroonisia, gliottisia, ja kuvastavat pysyvämpää kudostuhhoa. Leesio voi tehostua varjoaineella (gadolinium), mikä johtuu tulehdukseen liittyvästä veri-aivoestevauriosta, ja tällöin kyseessä on uusi leesio. Pidemmälle edenneessä MS-taudissa esiintyy myös aivoatrofiaa, joka aiheutuu aksonikadosta (Pyhtinen J ym. 2003).

Aaltomaisen MS-taudin diagnoosi perustuu McDonaldin vuonna 2010 uusittuihin kriteereihin, joiden avulla voidaan objektiivisesti osoittaa keskushermostomuutosten paikallinen hajapesäkkeisyys ja muutosten lisääntyminen ajan kuluessa yhdistämällä kliiniset löydökset MK-muutoksiin (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014, Polman ym. 2011) (Taulukko 1.). Uusimmat kriteerit lisäävät MS-taudin diagnostiikan herkkyyttä mahdollistamalla tulehduksen paikallisen (DIS) ja ajallisen (DIT) hajapesäkkeisyyden osoittamisen jo ensimmäisen MK:n yhteydessä ilman, että diagnostiikan tarkkuus heikentyisi (Polman ym. 2011). Oleellista on myös poissulkea erotusdiagnostiset tilat, jotka voidaan jaotella inflammatorisiin (esim. Neuromyelitis optica ja

akuutti disseminoitunut enkefalomyeliitti), infektiivisiin (esim. neuroborrelioosi ja HIV-infektio), geneettisiin (esim. CADASIL), aivokasvaimiin, dysmyelinoiviin ja muihin demyelinoiviin sairauksiin (MS-tauti: Käypä hoito -suositus. 2014). Swantonin kriteerit ovat korvanneet Barkhofin vastaavat paikallisen hajapesäkkeisyyden (DIS) osoittamisessa MK:ssa (Polman ym. 2011). Muutosten ajallinen eteneminen on mahdollista osoittaa jo ensimmäisessä MK:ssa tai jatkossa seurantakuvauksessa riippumatta ensimmäisen MK:n ajankohdasta (Polman ym. 2011). Positiivinen selkäydinnestenäyte tukee keskushermostomuutosten tulehduksellista etiologiaa, auttaa erotusdiagnostiikassa ja ennustaa kliinisesti varmaa MS-tautia (Polman ym. 2011).

Taulukko 1. Kliinisesti varma MS-tauti McDonaldin (2010) kriteerien mukaan (mukailtu Käypä hoito -suosituksesta (2014))

Oireet ja löydökset	Lisätutkimukset diagnoosia varten
≥ 2 erillistä oirejaksoa ja kliiniset objektiiviset löydökset vähintään kahdesta erillisestä keskushermoston vauriosta tai yksi objektiivinen kliininen löydös ja luotettava tieto toisesta ilman sairauskertomusmerkintöjäkin	Erittäin suositeltavia lisätutkimuksia ovat MK ja selkäydinnestetutkimus.
≥ 2 erillistä oirejaksoa, kliiniset löydökset vain yhdeltä keskushermoston alueelta	DIS* MK:ssa: ≥ 1 T2-leesiota vähintään kahdella MS-taudille tyypillisellä keskushermoston alueella: periventrikulaarisesti, jukstakortikaalisesti, infratentoriaalisesti tai selkäytimessä (oireisia aivorungon tai selkäytimen leesioita ei huomioida) tai uusi kliininen oirejakso eri keskushermoston alueelta
Yksi oirejakso ja kliinisiä löydöksiä ≥ 2	DIT** MK:ssa: oireeton tehostuva ja tehostumaton leesio samassa kuvauksessa tai uusi T2- tai tehostuva leesio seurantakuvauksessa tai uusi kliininen oirejakso
Yksi oirejakso ja kliininen löydös yhdeltä keskushermoston alueelta (KEO)	Hajapesäkkeisyyden osoittaminen sekä tilassa (DIS*) että ajassa (DIT**): ks. edeltävät kohdat

* DIS = *dissemination in space* = paikallinen hajapesäkkeisyys

** DIT = *dissemination in time* = ajallinen hajapesäkkeisyys

1.1.4 Aaltomaisen MS-taudin hoito

Aaltomaista MS-tautia hoidetaan immunomoduloivilla lääkkeillä, joista ensisijaisia vaihtoehtoja tämän tutkimuksen seuranta-aikana olivat beetainterferoni 1a, 1b tai glatirameeriasetaatti (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2012). Suomessa hoidon aloitus ja seuranta tapahtuvat neurologian

yksiköissä. Hoitoa edeltävästi tehdään neurologinen tutkimus ja toimintakyvyn arviointi, johon kuuluu vähintään tieto kävelymatkasta. Toimintakyvyn täytyy olla EDSS-asteikolla (*Expanded Disability Status Scale*) arvioituna <7.0 eli potilaan täytyy pystyä kävelemään vähintään 20 metriä apuvälineiden avulla tai ilman. (MS-tauti: Käypä hoito -suositus 2012.) Relapsien hoitoon käytetään metyyliiprednisolonia suurella annoksella, jos toimintakyky on merkittävästi heikentynyt. Vaikeiden pahenemisvaiheiden toissijaisena hoitona voidaan käyttää plasmanvaihtoa tai i.v.-immunoglobuliinihoitoa (IVIG) (MS-tauti: Käypä hoito -suositus 2012).

Beetainteronit 1b (Betaferon®) ja 1a (Rebif®) ovat ihon alle annosteltavia valmisteita, joiden on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta ja taudin aktiivisuutta kuvaavia MK-muutoksia (McCormack PL ja Scott LJ 2004, Sanford M ja Lyseng-Williamson KA 2011). Vaikutusta saattaa myös olla pitkäaikaisennusteeseen invaliditeetin etenemisen hidastavasti (McCormack PL ja Scott LJ 2004, Sanford M ja Lyseng-Williamson KA 2011). Myös lihaksensisäisen beetainteroni 1a:n (Avonex™) on todettu vähentävän MS-taudin aktiivisuutta ja mahdollisesti hidastavan taudin etenemistä (Jacobs LD ym. 1996). Yleisimpiä haittavaikutuksia ovat ihon pistospaikkareaktiot ja flunssankaltaiset oireet (McCormack PL ja Scott LJ 2004). Neutraloivia vasta-aineita voi kehittyä hoidon alussa, ja hoito on syytä vaihtaa, jos havaitaan tehon heikkenemistä (McCormack PL ja Scott LJ 2004). Glatirameeriasetaatti annostellaan ihonalaisesti, ja valmiste on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta sekä hidastavan taudin etenemistä (Qizilbash N ym. 2012). Glatirameeriasetaatti vähentää myös aktiivisten MK-muutosten ilmaantumista (Mancardi GL ym. 1998). Tavallisimpia haittoja ovat ihon pistospaikkareaktiot ja yleistyneet reaktiot (Qizilbash N ym. 2012).

Toisen linjan hoitoja aaltomaisesti etenevässä MS-taudissa tarvitaan, jos tauti on kliinisesti tai MK:lla arvioituna aktiivinen ensilinjan hoidoista huolimatta tai nämä hoidot ovat haittavaikutustensa vuoksi sopimattomia. Vaihtoehtoina ovat nykyään natalitsumabi-, fingolimodi- tai alemtutsumabihoidot (MS-tauti: Käypä hoito -suositus 2014).

1.2 Natalitsumabi

1.2.1 Natalitsumabin vaikutusmekanismi

Natalitsumabi (Tysabri®), humaani monoklonaalinen vasta-aine, on $\alpha 4$ -integriiniantagonisti, joka luetaan selektiivisten adheesiomolekyyli-inhibiittoreiden luokkaan (Polman CH ym. 2006). Glykoproteiinirakenteinen $\alpha 4\beta 1$ -integriini (*very late antigen* 1. VLA-4) on adheesiomolekyyli, jonka ligandina toimii kapillaarien endoteelisoluissa ilmenevä *vascular cell adhesion molecule* 1. VCAM-1. VLA-4 ilmenee lymfosyyttien, erityisesti Th1-solujen ja monosyyttien, pinnalla ja välittää näiden solujen adheesiota, migraatiota ja aktiviteettia inflammatioalueella (Rice ym. 2005). VLA-4 vuorovaikuttaa myös solunulkoisen väliaineen fibronektiini- ja osteopontiini-molekyylien kanssa, mikä voimistane aivoissa tapahtuvaa inflammatiokaskadia (Rice ym. 2005). Aktivoituneiden lymfosyyttien kerääntyminen uusiin tai aktiivisiin aivojen MS-leesioihin on keskeistä taudin patogeneesissä. Natalitsumabin inflammaatiota hiljentävä vaikutusmekanismi perustuu siihen, että leukosyyttien pääsy veri-aivoesteen läpi keskushermostoon estyy, koska lääkeaine sitoutuu edellä mainittuun pintaproteiiniin estäen sen vuorovaikutuksen ligandinsa kanssa (Polman CH ym. 2006).

1.2.2 Natalitsumabin kliininen teho

Vuonna 2003 julkaistiin vaiheen II kliininen tutkimus natalitsumabin käytöstä MS-taudin hoidossa (Miller DH ym. 2003). Tulosten perusteella natalitsumabi vähensi hoitoannoksilla 3 ja 6mg/kg MK:ssa gadoliniumilla tehostuvien leesioiden ilmaantuvuutta noin 90 %. Pahenemisvaiheita ilmaantui merkitsevästi vähemmän annoksella 3mg/kg natalitsumabia lumevalmisteeseen verrattuna (Miller DH ym. 2003).

Kaksi vuotta kestäneen vaiheen III AFFIRM-tutkimuksen tulokset natalitsumabin turvallisuudesta ja tehosta aaltomaisen MS-taudin hoidossa julkaistiin vuonna 2006 (Polman CH ym. 2006). Natalitsumabi vähensi pysyvän invaliditeetin etenemisriskiä 42 % lumevalmisteeseen verrattuna. Pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus vuosittain vähentyi 68 % natalitsumabia saaneilla, ja kahden

vuoden aikana riski kokonaisuudessaan vähentyi 59 %. Uusien tai kasvavien T2-leesioiden ilmaantuvuus oli 83 % vähäisempää kahden vuoden aikana, ja tehostuvia leesioita oli 92 % vähemmän sekä vuoden että kahden kuluttua natalitsumabia saaneilla. (Polman CH ym. 2006.) Natalitsumabin todettiin vähentävän myös uusia T1-painotteisia leesioita (76 % vähemmän kahden vuoden aikana). Vuoden kohdalla natalitsumabia saaneilla aivokudoksen tilavuus vähentyi enemmän, mutta kahden vuoden kuluttua aivoatrofian etenemisnopeus oli sitä vastoin merkitsevästi hitaampaa (Miller DH ym. 2007).

Natalitsumabin tehoa yhdessä beetainterferoni 1a:n (Avonex®) kanssa on tutkittu vuonna 2006 julkaistussa vaiheen III SENTINEL-tutkimuksessa aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla, jotka interferonista huolimatta kärsivät vähintään yhdestä pahenemisvaiheesta edeltävän vuoden aikana (Rudick RA ym. 2006). Potilaat satunnaistettiin saamaan beetainterferonia yhdessä joko natalitsumabin tai lumevalmisteen kanssa 116 viikon ajan. Yhdistelmähoidossa pysyvän invaliditeetin etenemisriski vähentyi 24 % enemmän. Vuosittaisten pahenemisvaiheiden määrä oli pienempi sekä vuoden (RRR=54 %) että kahden (RRR=55 %) kuluttua verrattuna monoterapiaan interferonilla. T2-leesioiden ilmaantuvuus ja kasvu olivat vähentyneet 83 % ja tehostuvien leesioiden 89 % yhdistelmähoidossa (Rudick RA ym. 2006).

AFFIRM- ja SENTINEL-tutkimuksien jatkoanalyysissä on tutkittu natalitsumabin tehoa tarkemmin määritellyissä potilasryhmissä, joissa huomioitiin potilaiden demografisia tietoja ja hoitoa edeltävä taudin aktiivisuus (Hutchinson ym. 2009). Natalitsumabi vähensi invaliditeetin etenemisriskiä 64 % ja pahenemisvaiheiden riskiä 81 % aiemmin hoitamattomilla erittäin aktiivista MS-tautia sairastaneilla (AFFIRM). Vastaavat prosentit olivat 58 ja 76 potilailla, joilla tauti oli erittäin aktiivinen beetainterferoni 1a-hoidosta huolimatta (SENTINEL). Näiden tulosten perusteella natalitsumabin voidaan odottaa omaavan merkittävää tehoa riippumatta potilaiden taudin aktiivisuudesta ja muista ominaisuuksista (Hutchinson ym. 2009).

Natalitsumabin vaikutusta taudin aktiivisuuden sammumiseen on tutkittu aaltomaista MS-tautia sairastavilla (Havrdova ym. 2009). Kahden vuoden aikana natalitsumabihoitoa saaneista merkitsevästi suuremmalla osalla lumevalmistetta saaneisiin verrattuna sairauden todettiin olevan remissiossa joko kliinisesti, radiologisesti tai molempien perusteella arvioituna. Vaikutus oli suurin

toisen hoitovuoden aikana. Myös niillä potilailla, joilla sairaus oli alkuun erittäin aktiivinen, natalitsumabihoito lisäsi merkitsevästi remissiossa olevien määrää (Havrdova ym. 2009).

Natalitsumabin vaikutusta veri-aivoesteen läpäisykykyyn on arvioitu MK:ssa signaali-intensiteetin muutoksien perusteella varjoaineen jälkeen, eikä natalitsumabilla todettu olevan lumevalmisteseen nähden vaikutusta tähän, mutta tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä (Soon D ym. 2007). Akuuttien pahenemisvaiheiden aikana natalitsumabin tehosta kliiniseen paranemiseen EDSS-asteikkoon perustuen ei ole näyttöä lumevalmisteseen verrattuna, mutta tehostuvien leesioiden tilavuus vähentyi seurannassa merkitsevästi (O'Connor PW ym. 2004).

Natalitsumabin ja glatirameeriasetaatin yhteiskäytöstä on julkaistu vaiheen II GLANCE-tutkimus vuonna 2009, jossa potilaat satunnaistettiin samaan glatirameeriasetaattia yhdessä joko natalitsumabin tai lumevalmisteen kanssa 24 viikon ajan (Goodman AD ym. 2009). Sekä T2- että tehostuvien leesioiden ilmaantuvuus oli merkitsevästi vähäisempää yhdistelmähoitossa. Pahenemisvaiheiden ilmaantuvuudessa ei saatu merkitsevää eroa, mutta natalitsumabin kanssa vakioitu vuosittainen ilmaantuvuus oli 0.40 ja lumevalmisteen 0.67. EDSS-arvot pysyivät stabiileina tutkimuksen ajan molemmissa ryhmissä (Goodman AD ym. 2009).

Yhteenvetona natalitsumabin voidaan todeta olevan ilmeisen tehokas aaltomaisen MS-taudin hoidossa. Yllä olevien tutkimusten mukaan natalitsumabi vähentää pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta vähintään puolella kahden hoitovuoden aikana, ja myös pysyvän invaliditeetin etenemisriski on lumevalmisteseen verrattuna pienempi (Polman CH ym. 2006, Rudick RA ym. 2006). Hoito on tehokas erityyppisissä potilasryhmissä demografiset ominaisuudet ja taudin aktiivisuus huomioiden (Hutchinson ym. 2009). Merkittävää on saavutettu teho erittäin aktiivista aaltomaista MS-tautia sairastavilla niin pahenemisvaiheiden kuin pysyvän invaliditeetin etenemisriskin vähentämisessä sekä AFFIRM- että SENTINEL-tutkimuksissa (Hutchinson ym. 2009). Natalitsumabin teho myös radiologisen aktiivisuuden vaimentamisessa on merkittävä, koska tehostuvien leesioiden ilmaantuvuus vähenee noin 90 % ja T2-leesioiden noin 80 % (Polman CH ym. 2006, Rudick RA ym. 2006). Kroonisista muutoksista T1-leesioiden ilmaantuvuus vähentyi ja atrofian eteneminen oli hitaampaa toisen hoitovuoden aikana (Miller DH ym. 2007). Sairauden

aktiivisuuden sammuminen on todennäköisemmin saavutettavissa natalitsumabihoitoa saaneilla (Havrdova ym. 2009).

Natalitsumabin tehoa ja turvallisuutta pitkäaikaiskäytössä on selvitetty STRATA-tutkimuksessa (O'Connor P ym. 2014). Tulosten perusteella 240 viikon aikana EDSS-arvot pysyivät stabiileina, mutta olivat merkitsevästi korkeampia alkuperäistutkimuksissa lumevalmistetta saaneilla. Vuosittainen pahenemisvaiheiden ilmaantuvuus pysyi matalana ja laski edelleen 48 viikon jälkeen. Natalitsumabin tehon voidaan tämän perusteella olettaa säilyvän pitkäaikaishoidossa (O'Connor P ym. 2014).

1.2.3 Natalitsumabin haittavaikutukset ja progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

Natalitsumabi poistettiin markkinoilta vuonna 2005, koska kolmelle natalitsumabihoitoa saaneelle potilaalle oli kehittynyt progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML). Myyntilupa palautui seuraavana vuonna, kun PML-taudin riskitekijät alkoivat selventyä. Progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian riskin vuoksi natalitsumabin käyttö edellyttää tarkkaa potilasvalintaa ja erityisen aktiivista seuranta (Bloomgren ym. 2012, MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia (PML) on keskushermoston vakava infektioivinen demyelinaatiosairaus, jota esiintyy lähes yksinomaan immuunivasteeltaan heikentyneillä henkilöillä (Tan CS ja Koralnik IJ 2010). Oligodendrosyyttien lyyttisen infektion aiheuttaa JC-polyomavirus, jonka lapsuudessa aiheuttama primaari-infektio on asymptoattinen. PML:n taudinkulkua kuvaa etenevä neurologinen oireisto, joka johtaa vaikeaan vammautumiseen tai kuolemaan (Ferenczy ym. 2012). JC-virus tunnistettiin vuonna 1971 PML-potilaan vaurioituneista oligodendrosyyteistä (Ferenczy ym. 2012). Viruksen genomi on kaksijuosteista DNA:ta ikosahedraalisen vaipattoman kuoren sisällä (Tan CS ja Koralnik IJ 2010). Viruksen tapa päästä aivokudokseen on edelleen epäselvä. Primaari-infektion on ajateltu tapahtuvan ylähengitysteiden imukudoksessa, jonka jälkeen virus kulkeutuu luuytimeen, lymfaattiseen kudokseen ja munuaisiin pysyen latenttina mahdollisesti koko isännän eliniän. JC-viruksen DNA:ta on löydetty sekä terveiden että immunitetiltaan vajavaisten henkilöiden aivokudoksesta ilman, että heillä olisi PML:ään viittaavia neurologisia oireita. Tällöin viruksen voidaan olettaa pääsevän aivoihin jo ennen sairastumista ja pysyvän latenttina glia-soluissa (Tan CS ja Koralnik IJ 2010).

Nykykäsityksen mukaan PML:n kehittymiseen vaaditaan isännän immuniteetin heikentyminen, viruksen aktivaatio ja kulkeutuminen veri-aivoesteiden läpi B-lymfosyyteissä tai vapaana viruksena (Ferenczy ym. 2012).

JC-virusta vastaan ei tunneta spesifistä viruslääkettä, vaan PML-taudin hoito perustuu immuunijärjestelmän toiminnan palauttamiseen. Natalitsumabihoito lopetetaan, mutta pitkä biologinen puoliintumisaika hidastaa immuunijärjestelmän toipumista, minkä vuoksi hoitona pyritään käyttämään plasmafereesiä natalitsumabin poistamiseksi verenkierrosta (Clifford DB ym. 2010, Kleinschmidt-DeMasters BK ym. 2012). Tästä seuraa usein IRIS (*Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*), johon liittyy oireiden etenemistä päivien tai jopa muutaman viikon päästä plasmafereesin jälkeen, ja tilaa voi olla vaikea erottaa PML-taudin etenemisestä (Clifford DB ym. 2010). IRIS voi kehittyä myös ilman plasmafereesin käyttöä tai jopa natalitsumabihoidon loppuessa ilman PML-tautia (Kleinschmidt-DeMasters BK ym. 2012). IRIS voi lieventyä kortikosteroideilla, mutta johtaa joskus jopa kuolemaan (Clifford DB ym. 2010).

Ensimmäinen PML-tautiin sairastunut potilas oli saanut 37 infuusiota natalitsumabia beetainterferonin lisänä. Oireet alkoivat marraskuussa 2004, ja tammikuussa 2005 potilaalla oli etenevä vaikea oikean puolen hemipareesi ja afasia. Helmikuussa hän joutui sairaalaan reagoimattomana ja MK:ssa havaittiin laajat muutokset molemmissa hemisfääreissä. Potilas menehtyi 46-vuotiaana helmikuussa 2005. PML diagnosoitiin löytämällä JC-viruksen DNA:ta aivoselkäydinnesteestä PCR-menetelmällä, ja diagnoosi varmistettiin ruumiinavauksen yhteydessä (Kleinschmidt-DeMasters BK ja Tyler KL 2005). Marraskuussa 2011 diagnosoitiin kaksi ensimmäistä Suomen PML-tapausta, jotka yhdistettiin natalitsumabiin. Ensimmäinen potilas jäi vakavasti vammautuneeksi laitospotilaaksi. Potilaalla oli sairastumista edeltävästi todettu JC-virusvasta-aineita veressään (Soilu-Hänninen M ym. 2013).

Vuonna 2012 julkaistiin tulokset kolmen riskitekijän merkityksestä PML-taudin kehittymiseen: JC-virusvasta-ainepositiivisuus, natalitsumabihoidon kesto ja aiempi immunosuppressiivinen lääkehoito (Bloomgren ym. 2012). Siihen mennessä 99 571 natalitsumabihoitoa saaneen joukossa PML-tapauksia oli ilmaantunut yhteensä 212 (ilmaantuvuus 2.1/1000 potilasta kohden), ja kuolleiden ohella suuri osa potilaista oli vaikeasti vammautuneita. PML:n ilmaantuvuus JC-

viruspositiivisilla oli arvioituna 3.80/1000. PML-riski lisääntyi voimakkaimmin, kun natalitsumabihoito oli kestänyt yli kaksi vuotta. Tällöin JC-viruspositiivisten PML-riski oli jo 4.6/1000. Arvioitu riski oli kahden vuoden kohdalla jopa 11.1/1000 niillä potilailla, jotka olivat JC-viruspositiivisia ja saaneet edeltävästi immunosuppressiivista lääkettä. Kahden hoitovuoden jälkeen immunosuppressiivisen lääkehoidon PML-riskiä lisäävä vaikutus kasvoi merkittävästi (Bloomgren ym. 2012). Natalitsumabin pitkäaikaisseurannassa PML-taudin ilmaantuvuus näyttäisi pysyvän entiselleen, kaikki sairastuneet olivat JC-viruspositiivisia ja altistuneet natalitsumabille vähintään kahden vuoden ajan (O'Connor P ym. 2014).

Konventionaalisia infektioita (virustieinfektiot, alempien hengitysteiden infektiot, gastroenteriitit, vaginiitit, tonsilliitit, sinuiitit, faryngiitit) on todettu ilmaantuvan natalitsumabihoidon aikana hieman enemmän lumevalmisteseen verrattuna, mutta erot ryhmien välillä eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Nämä infektiot olivat yleisesti lieviä eivätkä johtaneet hoidon keskeytymiseen (Miller DH ym. 2003, Polman CH ym. 2006). SENTINEL-tutkimuksessa faryngiitti ja sinuskongestio yhdistyivät merkitsevästi yleisemmin natalitsumabin ja interferonin yhdistelmähoitoon (Rudick RA ym. 2006). Natalitsumabin ja glatirameeriasetaatin yhdistelmähoidossa on havaittu lisääntynyttä ylähengitystieinfektioiden ja sinuiittien ilmaantuvuutta (Goodman AD ym. 2009).

Natalitsumabihoitoon saattaa liittyä myös lisääntynyt riski herpes simplex- ja varicella zoster-virusten aiheuttamiin aivojen, selkäytimen tai aivokalvojen infektioihin, vaikka edellä mainituissa suurissa kliinisissä tutkimuksissa tästä ei olekaan havaittu viitteitä (Fine ym. 2013). Vuosina 2004–2012 on raportoitu 20 yksittäistä tapausta natalitsumabihoidon aikana tai hoidon jälkeen. Huomioitavaa on, että MS-taudin perinteisiä hoitoja saavilla näitä infektioita on raportoitu selvästi vähemmän. Sekoittavat tekijät (immunosuppressiivinen lääkitys, aiemmat sairaudet) huomioiden natalitsumabi saattaa altistaa keskushermoston herpesvirusinfektioille (Fine ym. 2013).

AFFIRM-tutkimuksessa natalitsumabiin liittyi merkitsevästi useammin allergisia reaktioita, joista vakava yliherkkyysoire ilmeni noin 1 %:lla (Polman CH ym. 2006). Pitkäaikaisseurannassa yliherkkyysoireita on ilmaantunut 5 %:lle potilaista aiempien tulosten kaltaisesti, ja allergisten reaktioiden todettiin liittyvän yleisemmin lyhyeen altistusaikaan ja sen jälkeen pitkittyneeseen annosväliin (O'Connor P ym. 2014). Natalitsumabivasta-aineita todettiin AFFIRM-tutkimuksessa

pysyvästi 6 %:lla ja ohimenevästi 3 %:lla potilaista, ja tulokset olivat vastaavia SENTINEL-tutkimuksessa. Pysyvästi koholla omaavan vasta-ainetason potilailla havaittiin heikentynyt vaste natalitsumabilille ja infuusioon liittyvien yliherkkyyssreaktioiden riski oli merkitsevästi suurempi. Tämän perusteella vasta-aineet olisi syytä määrittää, jos hoidon teho ei ole optimaalinen tai ilmenee jatkuvia infuusioon liittyviä haittoja (Calabresi PA ym. 2007). Muita natalitsumabihoitoon merkitsevästi yleisemmin yhdistyviä haittavaikutuksia olivat fatiikki ja perifeeriset turvotukset (Polman CH ym. 2006, Rudick RA ym. 2006).

1.2.4 Natalitsumabin käyttö aaltomaisen MS-taudin hoidossa

Natalitsumabin on tutkimusten perusteella osoitettu olevan erittäin tehokas aktiivisen aaltomaisen MS-taudin hoidossa. Hoitoa voidaan harkita aktiivisessa ja muihin hoitoihin huonosti vastaavassa MS-taudissa, kun huomioidaan hoitoon liittyvä vakavan PML-taudin riski. Hoidon aloittaminen vaatiikin tarkkaa hyötyjen ja riskien punnitsemista. Suomalaisessa MS-taudin Käypä hoito -suosituksessa natalitsumabin indikaatiot esitetään yksiselitteisesti (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Natalitsumabihoitoa voidaan harkita aloitettavaksi, jos vaste ensilinjan immunomoduloiviin hoitoihin jää riittämättömäksi. Tällöin potilaan MS-tauti on aktiivinen kliinisen tilan tai MK-löydöksen perusteella. Potilaalla tulee olla ollut vähintään yksi hoidonaikainen pahenemisvaihe edeltävänä vuonna ja MK:ssa T2-leesioiden lisääntymistä tai vaihtoehtoisesti MK:ssa vähintään yksi tehostuva leesio ja merkittävää toimintakyvyn heikkenemistä tai sen uhkaa (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Ensimmäisenä hoitona natalitsumabia voidaan käyttää hyvin aktiivisessa taudissa harkinnan mukaan (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Jos potilas ei siedä käytettyä ensilinjan hoitoa, toisen linjan lääkitystä natalitsumabi mukaan lukien harkitaan tavallisesti vasta, kun on kokeiltu muita ensilinjan hoitovaihtoehtoja (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014).

Hoidon vasta-aiheet liittyvät suurimmaksi osaksi PML-riskiin, ja Käypä hoito -suosituksessa mainitaan aiempi immunosuppressiivisen lääkehoidon tai sytostaattien käyttö käytännössä ehdottomana vasta-aiheena hoidon aloitukselle, koska yllä olevan turvallisuustutkimuksen mukaan PML-riski on kahden hoitovuoden jälkeen varsin suuri (11.1/1000) (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Hoitoa ei suositella aloitettavaksi JC-virusvasta-ainepositiivisille, mutta erityistilanteissa alle vuoden mittainen hoito voi tulla kyseeseen. Hoidon aikana JC-virusvasta-

ainepositiivisiksi todetuista kaikille on kahden hoitovuoden jälkeen syytä harkita muuta hoitoa, koska PML-riski on tällöin merkittävä (4.6/1000) (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Muita mahdollisia hoidon riskejä ovat maksatoksisuus, infektiöalttiuden lisääntyminen ja yliherkkyyssreaktiot (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014).

Natalitsumabia annetaan 300 mg suonensisäisenä infuusiona neljän viikon välein neurologin valvonnassa hoitoon perehtyneessä yksikössä, ja hoidon antaminen edellyttää turvallisuusseurannan erillisohjeen noudattamista. Ennen lääkkeenantoa tehtävään turvallisuusarvioon kuuluu kliininen neurologinen tutkimus, kognitiivisten oireiden ja potilaan oma arvio. PML:n mahdollisuus potilaan oireiden tai löydösten takana on suljettava pois edeltävästi. Infuusioita ennen laboratoriotarkastuksia on tarkastettava PVK, CRP, ALAT ja PLV. Aivojen MK tulee tehdä alle kolme kuukautta ennen hoidon aloittamista, JC-viruspositiivisille puolivuositain hoidon aikana ja muille tarpeen mukaan. JC-virusvasta-ainetestit suositellaan tehtäväksi ennen hoidon aloitusta ja vasta-ainenegatiivisille puolen vuoden välein hoidon aikana. Taudin aktiivisuutta ja etenemistä arvioidaan tavalliseen tapaan pahenemisvaiheiden määrän, EDSS-luokituksen ja aivojen MK:n avulla. Natalitsumabivasta-aineet määritetään kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta ja positiivisilla uudelleen kuuden viikon kuluttua. Jos potilas on edelleen vasta-ainepositiivinen, hoito lopetetaan (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014).

2. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimusaineisto koostui Tampereen yliopistollisen sairaalan neurologian klinikan MS-tautia (G35 MS) sairastavista potilaista, joille oli aloitettu natalitsumabihoito 1.1.2007–31.12.2012. MS-taudin diagnoosi perustuu 2000-luvulla McDonaldin kriteereihin (Polman ym. 2011). Aiemmin diagnoosi asetettiin Poserin kriteerien perusteella (Poser CM ym. 1983).

Potilastiedot kerättiin Excel-taulukkoon sähköisistä sairauskertomuksista, ja potilaita seurattiin natalitsumabihoidon lopettamiseen tai hoidon jatkuessa vuoden 2013 loppuun. Hoitoa edeltävinä demografisina ja kliinisinä tietoina kerättiin potilaiden sukupuoli ja ikä, sairauden kesto diagnoosi- ja ensioireiden ajankohdasta lähtien. Lisäksi selvitettiin MS-taudin ensioireet, käytetyt diagnostiset menetelmät (kliinisen kuvan ja MK:n osuus paikallisen ja ajallisen hajapesäkkeisyyden toteamisessa), MK:ssa gadoliniumilla tehostuvien leesioden esiintyminen ja Barkhofin kriteerien täyttyminen ennen hoitoa, pahenemisvaiheiden lukumäärä ja EDSS-arvo tutkimusta edeltävänä vuonna.

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää: 1. natalitsumabihoidon aiheet, 2. saavutettu hoitovaste ja 3. hoidon lopettamiseen johtaneet tekijät. Natalitsumabihoidon aiheet jaoteltiin kahteen ryhmään: a) riittämätön hoitovaste ensilinjan hoitoihin eli MS-tauti oli aktiivinen kliinisen tilan tai MK:n perusteella tai b) nykyhoidon huono siedettävyyttä (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Myös natalitsumabin aloittaminen ensimmäisenä hoitona huomioitiin.

Hoitovasteen arvio perustui pääosin MS-taudin aktiivisuuden selvittämiseen. Aktiivisuutta arvioidaan kliinisesti pahenemisvaiheiden ja radiologisesti aivojen MK:lla gadoliniumilla tehostuvien ja T2-leesioden määrän perusteella. Tiedot MK-löydöksistä saatiin kuvien lausunnoista, mutta yksityiskohtaista tulkintaa muutosten määristä ei voitu tehdä. Päädyttiin suuntaa antavasti selvittämään, täyttyivätkö Barkhofin kriteerit, minkälaisia muutoksia esiintyi ja muuttuiko niiden määrä hoidon aikana. T2-leesioden määrän kasvua ennen hoitoa ei voitu luotettavasti saada selville, jolloin hoitoa edeltävän radiologisen aktiivisuuden arvio perustui tehostuvien leesioden esiintymiseen ja/tai kliinikon arvioon. Barkhofin kriteereitä käytettiin MS-taudin diagnostiikassa paikallisen hajapesäkkeisyyden osoittamiseen vanhemmissa McDonaldin kriteereissä (Polman ym. 2005). Barkhofin kriteerit täyttyvät, jos aivojen MK:ssa havaitaan vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva muutos tai vähintään yhdeksän T2-leesiota (vähintään yksi infratentoriaalisesti ja jukstakortikaalisesti sekä vähintään kolme periventrikulaarisesti) (Barkhof ym. 1997). Pahenemisvaihe kuvaa aaltomaisen MS-taudin kliinistä aktivoitumista eli neurologisia oireita, joiden kesto tulee olla vähintään 24 tuntia ja enintään neljä viikkoa (Kuusisto H 2012). Tässä tutkimuksessa huomioitiin hoitoa edeltävän vuoden ja hoidon aikana ilmenneiden pahenemisvaiheiden määrä. Pahenemisvaiheiden ohella selvitettiin potilaiden toimintakyky ja sen

muuttuminen EDSS-asteikolla arvioituna, joka kuvaa neurologisen haitan etenemistä. Arvo määritellään välille 0-10. Välillä 3.0–4.5 kävelykyky alkaa huonontua, ja arviointi perustuu objektiivisiin neurologisiin statuslöydöksiin yhdeksältä eri keskushermoston toiminnalliselta alueelta (Kurtzke 1983). EDSS voi olla suurentunut pysyvän toimintakyvyn aleneman merkinä tai vaihtoehtoisesti pahenemisvaiheen aikana. Pahenemisvaiheen jälkeen toimintakyky joko palaa ennalleen tai jää aiempaa tasoa huonommaksi. Tässä tutkimuksessa tavoitteena oli arvioida, oliko hoitovaste natalitsumabille hyvä vai riittämätön kliinisesti ja/tai MK-löydösten perusteella. Riittämätön hoitovaste tarkoittaa pahenemisvaiheiden ilmaantuvuuden kasvua tai MK:ssa muutosten lisääntymistä. Käytännössä hoitovastetta voidaan pitää riittämättömänä, jos pahenemisvaiheiden ja MK-löydösten ilmaantuvuudessa ei tapahdu muutosta hoitoa edeltävään taudin aktiivisuuteen verrattuna.

3. TULOKSET

3.1 Natalitsumabilla hoidettujen MS-potilaiden demografiset ja kliiniset tiedot

Tampereen yliopistollisessa sairaalassa (TAYS) 1.1.2007–31.12.2012 natalitsumabi oli aloitettu 49 potilaalle, joista 42 otettiin mukaan lopullisiin analyysihin. Yhden potilaan hoito keskeytyi ja aloitettiin uudelleen tauon jälkeen, ja kuudella potilaalla hoito oli niin lyhyt (alle 6 infuusiota), että heidät jätettiin analyysien ulkopuolelle.

Lopullisiin analyysihin päätyneistä potilaista (N=42) naisia oli 28 (66,7 %) ja miehiä 14 (33,3 %). Potilaiden keski-ikä natalitsumabihoidon alkaessa sukupuolesta riippumatta oli 32 vuotta (19–56 vuotta). Naisten keski-ikä oli 32,8 vuotta ja miesten 30,4 vuotta. Sairauden keston mediaani diagnoosiajankohdasta hoidon aloitukseen oli 4 vuotta (0-18.9 vuotta) ja ensioireista 6.2 vuotta (0.1-23 vuotta). Ensioirekuvaus jaoteltiin MS-taudin tyyppioireiden mukaan myeliittiin (tässä

jaottelussa sisältää kaikki pitkien ratojen sensoriset ja motoriset oireet), optikusneuriittiin, aivorunkotason oireisiin ja pikkuaivo-oireisiin. Tiedot olivat saatavilla 40 potilaalla: 52,5 %:lla (N=21) esiintyi myeliittiin (ks. määritelmä edellä) sopivia oireita, 30,0 %:lla (N=12) optikusneuriitteja, 27,5 %:lla (N=11) aivorunkotason oireita ja 10,0 %:lla (N=4) pikkuaivo-oireita. Diagnostiikan yksityiskohdat olivat saatavilla 40 potilaalla ja heistä 57,5 %:lla (N=23) diagnoosi asetettiin ainoastaan kliinisen kuvan perusteella. Kliinisten kriteerien ja MK:n perusteella diagnoosi asetettiin 42,5 %:lle (N=17) (Taulukko 2.).

Ennen natalitsumabin aloitusta otetuissa aivojen MK:ssa lähes kaikilla (N=40, 95 %) Barkhofin kriteerit täyttyivät. Kahdella potilaalla lausunnon mukaan T2-leesioita ei ollut riittävästi eikä havaittu tehostumista. Gadoliniumilla tehostuvia leesioita (yksi tai useampia) esiintyi 17 potilaalla (40,5 %) osoittaen radiologisesti todettavaa aktiivisuutta. Kliinisestä aktiivisuudesta kertovia pahenemisvaihteita esiintyi 35 potilaalla (83 %) hoitoa edeltävänä vuonna ja heistä kahdella (N=2/35, 5,7 %) oli neljä pahenemisvaihetta hyvin aktiiviseen MS-tautiin sopien. Pahenemisvaiheiden määrän mediaani oli 1 (0-4), ja alla olevassa taulukossa 2. esitetään jakauma yksityiskohtaisemmin. Sairaskertomuksista 36 (86 %) potilaalla löydettiin EDSS, jonka keskiarvo oli 3,0/10 (0.0-7.5). Lisäksi näistä potilaista 58 %:lla (N=21/36) haitta oli korkeintaan lieväästeinen ($EDSS \leq 3.0$) ja 42 %:lla (N=15/36) keskivaikea- tai vaikea-asteinen ($EDSS \geq 3.5$) (Taulukko 2.).

Taulukko 2. Potilaiden demografiset ja kliiniset tiedot ennen natalitsumabihoidon aloittamista

Sukupuoli N (%)		
	Naiset	28 (66,7)
	Miehet	14 (33,3)
Keski-ikä vuosia (min-max)		
	Naiset	32,0 (19-56)
	Miehet	32,8 (19-56)
	Miehet	30,4 (20-40)
Sairauden keston mediaani diagnoosista vuosia (min-max)		4,0 (0-18,9)
Sairauden keston mediaani ensioireista vuosia (min-max)		6,2 (0,1-23,0)
Ensioireet N (%)		
	Myeliitti (pitkien ratojen sensoriset ja motoriset oireet)	21 (52,5)
	Optikusneuriitti	12 (30,0)
	Aivorunko	11 (27,5)
	Pikkuaivot	4 (10,0)
MK:ssa havaittu radiologinen aktiivisuus ennen hoitoa N (%)		
	≥ 1 Gd-tehostuva leesio	17 (40,5)
	Barkhof (≥ 9 T2 tai ≥ 1 Gd)	40 (95,2)
Pahenemisvaiheiden määrä edeltävänä vuonna N (%)		
	0	7 (16,7)
	1	17 (40,5)
	2	13 (31,0)
	3	2 (4,8)
	4	3 (7,1)
	Mediaani (min-max)	1 (0-4)
EDSS ennen hoidon aloitusta N (%)		
	0	3 (7,1)
	1,0-1,5	8 (19,0)
	2,0-2,5	6 (14,3)
	3,0-3,5	7 (16,7)
	4,0-4,5	6 (14,3)
	5,0	2 (4,8)
	≥5,5	4 (9,5)
	Puuttuva tieto	6 (14,3)
	Keskiarvo (min-max)	3,0 (0,0-7,5)

3.2 Natalitsumabihoidon aloituksen aiheet

Tutkimuksessa selvitettiin natalitsumabihoidon aloitukseen johtaneita syitä. Syyt on karkeasti jaoteltu kahteen luokkaan:

1. MS-taudin aktiivisuus edeltävistä hoidoista huolimatta
2. Aiempien hoitojen heikko siedettävyyys

Taulukko 3. Natalitsumabihoidon aloituksen aiheet

Taudin aktiivisuus N (%)	41 (97,6)
Kliininen ja radiologinen	21/41 (51,2)
Kliininen	16/41 (39)
Radiologinen	4/41 (9,8)
Edeltäviä hoitoja saaneiden taudin aktiivisuus N (%)	37/42 (88,1)
Taudin aktiivisuus ensisijaisena indikaationa N (%)	29 (69,0)
Ensimmäinen hoito taudin aktiivisuuden vuoksi N (%)	4/42 (9,5)
Edeltävien hoitojen haitat ensisijaisena indikaationa N (%)	5 (11,9)
Haitat ja aktiivisuus indikaationa N (%)	8 (19,0)

Ennen natalitsumabihoitoa 37/42 (88 %) potilasta oli saanut yhtä tai useampaa ensilinjan immunomoduloivaa hoitoa (vain beetainterferonit, N=10, vain glatirameeriasetaatti, N=3, interferonit+glatirameeriasetaatti, N=24). Neljälle potilaalle (N=4/42, 9,5 %) natalitsumabi oli aloitettu ensimmäisenä lääkehoitona. Yksi potilas (N=1/42, 2,4 %) oli saanut vain mitoksantronia. Sekä immunomoduloivaa että immunosuppressiivista lääkehoitoa (mitoksantroni tai atsatiopriini) oli saanut 9 potilasta (21 %). Tällöin kokonaisuudessaan 10 potilasta (24 %) oli saanut immunosuppressiivista lääkitystä.

Sairaus oli aktiivinen 98 %:lla potilaista (N=41/42). Aktiivisuus ilmeni kliinisesti pahenemisvaiheina ja radiologisesti MK-muutosten lisääntymisenä 21 potilaalla (51 %), vain kliinisesti 16 potilaalla (39 %) ja pelkästään radiologisesti 4 potilaalla (9,8 %). Tauti arvioitiin

aggressiiviseksi neljällä potilaalla (N=4/42, 9,5 %). MS-taudin aktiivisuus oli ensisijainen syy natalitsumabin aloitukseen 69 %:lla potilaista (N=29/42). Sairauden aktiivisuus ja aiempien hoitojen sivuvaikutukset olivat tavallisin syy natalitsumabihoidon aloittamiseen 19 %:lla potilaista (N=8/42). Ongelmat ensilinjan hoitojen siedettävyydessä olivat ensisijaisena syynä viidellä potilaalla (N=5/42, 12 %) (Taulukko 3.).

Edeltävien hoitojen haittavaikutuksia raportoi 25 potilasta (N=25/38, 66 %) (Taulukko 4.). Potilaat (N=38/42, 90 %) olivat saaneet joko beetainterferonihoitoa ja/tai glatirameeriasetaattia ja yksi potilas vain mitoksantronia. Puolet ensilinjan pistoshoitoja saaneista potilasta (N=19/37, 51 %) oli saanut erityyppisiä pistosreaktioita injektioalueelle ja neljänneksellä (N=9/37, 24 %) esiintyi flunssankaltaisia oireita. Huomioitavaa on, että 9/37 potilaalla (24,3 %) esiintyi molempien ryhmien haittoja eikä yhdelläkään ollut ainoastaan flunssankaltaisia oireita. Beetainterferonihoitoa saaneista (N=34) 7 potilaalle (20,6 %) kehittyi neutraloivia vasta-aineita (MXA-arvo).

Taulukko 4. Natalitsumabia edeltäneet ensilinjan lääkehoidot ja niiden haitat

Edeltäviä hoitoja saaneet N (%)	38 (90,5)
Haittavaikutuksia saaneet N (%)	25/38 (65,8)
Ensilinjan immunomodulantteja saaneet N (%)	37 (88,1)
Vain beetainterferoneita saaneet N (%)	10 (23,8)
Vain glatirameeriasetaattia saaneet N (%)	3 (7,1)
Interferonit+glatirameeriasetaatti N (%)	24 (57,1)
Ensilinjan immunomodulanttien haitat N (%)	
Pistosreaktiot	19/37 (51,4)
Flunssankaltaiset oireet	9/37 (24,3)
Molemmat yllä mainitut haitat	9/37 (24,3)

3.3 Natalitsumabin vaikutus MS-taudin aktiivisuuteen ja haittaan

Vaikutusta taudin aktiivisuuteen arvioitiin kliinisten pahenemisvaiheiden ja radiologisesti MK:ssa havaittujen muutosten perusteella (gadoliniumilla tehostuvat ja T2-painotteiset muutokset).

Vaikutusta haittaan arvioitiin EDSS-asteikon ja MK:ssa T1- painotteisten muutosten sekä atrofian perusteella.

3.3.1 Kliininen aktiivisuus ja haitta

Pahenemisvaiheita ei esiintynyt lainkaan 33 potilaalla (79 %) hoidon aikana. Lopuilla yhdeksällä potilaalla (21 %) oli pahenemisvaiheita hoidon aikana (yksi tai useampia). Kolmella potilaalla (N=3/42, 7,1 %) pahenemisvaiheiden taajuus vaikutti hoitoaikaan suhteutettuna olevan ennallaan tai lisääntyneen hoitoa edeltävään vuoteen verrattuna (Taulukko 5.).

EDSS-arvo oli saatavilla seurannan päättyessä kaikilla potilailla. Potilailla, joilla hoito lopetettiin, mediaani oli 1,75/10 ja niillä, joilla hoito jatkui seuranta-ajan päättyessä, 2,00/10. Kaikista potilaista toimintakyky oli arvioitu korkeintaan lieväasteisesti heikentyneeksi ($EDSS \leq 3.0$) 64,3 %:lla (N=27/42) ja keskivaikea- tai vaikea-asteisesti heikentyneeksi ($EDSS \geq 3.5$) 35,7 %:lla (N=15/42). Hoidon aikana EDSS pysyi entisellään 7/36 potilaalla (19,4 %), parani 19/36 potilaalla (52,8 %) ja nousi 10/36 potilaalla (27,8 %). Arvon nousu oli 0.5 yksikön verran neljällä potilaalla (N=4/10) ja lopuilla 1-2 yksikön verran (N=6/10). Taulukossa 5. esitetään EDSS-arvojen muuttuminen yksityiskohtaisemmin.

3.3.2 Magneettikuvauksessa havaittu aktiivisuus ja haitta

Hoidon vaikutusta seuranta-aikana (mediaani 2.2 vuotta, 0.4-6.7 vuotta) MK:ssa havaittuun aktiivisuuteen arvioitiin karkeasti muutosten lisääntymisenä tai vähenemisenä (Taulukko 6.). Seurantakuvatuista potilaista 65,8 %:lla (N=25/38) aivojen kuvantamislöydös pysyi muuttumattomana eikä yhdelläkään todettu tehostuvia leesioita. T2-leesioiden koko pienentyi tai leesiot vähentyivät 7,9 %:lla (N=3) potilaista (heistä yhdellä potilaalla havaittiin ainoastaan T2-leesioiden vähentymistä). T2-leesiot lisääntyivät 15,8 %:lla (N=6). T1-leesioita ilmentui 13,2 %:lle (N=5) ja aivoatrofia lisääntyi 10,5 %:lla (N=4). Kokonaisuudessaan krooniset muutokset (T1-leesiot ja aivoatrofia) lisääntyivät seitsemällä potilaalla (18,4 %). Tiivistäen voidaan todeta, että 10

potilaalla (26,3 %) MK-muutokset lisääntyivät T2-leesioiden, kroonisten muutoksien tai molempien osalta.

Taulukko 5. Pahenemisvaiheet ja EDSS-asteikolla arvioitu haitta natalitsumabihoidon aikana

Pahenemisvaiheita hoidon aikana N (%)	9 (21,4)
Taajuus lisääntyi tai pysyi ennallaan N (%)	3 (7,1)
EDSS seurannan päättyessä N (%)	
0	7 (16,7)
1,0-1,5	14 (33,3)
2,0-2,5	6 (14,3)
3,0-3,5	1 (2,4)
4,0-4,5	9 (21,4)
5,0	0 (0,0)
≥5,5	5 (11,9)
Puuttuva tieto	0 (0,0)
Mediaani (min-max)	1,75 (0-6,0)
EDSS pysyi entisellään hoidon aikana N (%)	7/36 (19,4)
EDSS ennen hoitoa ≤3,0	5 (13,9)
EDSS ennen hoitoa ≥3,5	2 (5,6)
Puuttuva tieto N (%)	6/42 (14,3)
EDSS laski hoidon aikana N (%)	19/36 (52,8)
EDSS ennen hoitoa ≤3,0	11 (30,6)
EDSS ennen hoitoa ≥3,5	8 (22,2)
Puuttuva tieto N (%)	6/42 (14,3)
EDSS nousi hoidon aikana N (%)	10/36 (27,8)
EDSS ennen hoitoa ≤3,0	5 (13,9)
EDSS ennen hoitoa ≥3,5	5 (13,9)
Puuttuva tieto N (%)	6/42 (14,3)

Taulukko 6. MS-taudin aktiivisuus ja haitta MK:ssa natalitsumabihoidon aikana

Vähintään yksi MK hoidon aikana N (%)	38 (90,5)
Muuttumaton MK-löydös seurannan aikana N (%)	25 (65,8)
Potilaat, joilla aktiiviset muutokset lisääntyivät tai vähenivät	
Gadoliniumilla tehostuvia leesioita hoidon aikana N (%)	0 (0,0)
T2-leesiot vähentyivät tai pienentyivät N (%)	3 (7,9)
T2-leesiot lisääntyivät N (%)	6 (15,8)
Potilaat, joilla krooniset muutokset (T1+atrofia) lisääntyivät N (%)	7 (18,4)
T1-leesiot lisääntyivät N (%)	5 (13,2)
Aivoatrofia lisääntyi N (%)	4 (10,5)

3.4 Magneettikuvauksen käyttö natalitsumabihoidon seurannassa

Kaikille 42 potilaalle oli ennen natalitsumabihoitoa toteutettu aivojen MK ja heistä 88 %:lle (N=37) alle kolme kuukautta hoidon aloitusta edeltävästi. Neljällä potilaalla (9,5 %) kuvausväli oli yli kolme kuukautta, mutta korkeintaan neljä kuukautta ja yhdellä potilaalla (2,4 %) seitsemän kuukautta.

Lähes kaikille potilaille (N=38, 90,5 %,) oli tehty MK hoidon aloituksen jälkeen (hoidon keston mediaani 2.2 vuotta, 0.4-6.7 vuotta). Neljälle potilaalle (9,5 %) MK:ta ei ollut suoritettu hoidon aikana, mutta kolmella heistä (7,1 %) hoito oli alle vuoden mittainen (korkeintaan 7 kuukautta) ja yhdellä (2,4 %) hoidon seuranta TAYS:ssa päättyi kymmenen kuukauden jälkeen muuton vuoksi. Kaikista seurantakuvatuista 84,2 %:lla (N=32/38) ensimmäinen MK oli otettu 1-1,5 vuotta (mediaani 12 kuukautta, 4-18 kk) hoidon aloituksen jälkeen. Kuudella potilaalla (15,8 %) seurantaväli oli yli 1,5 vuotta (mediaani 2.5 vuotta, 1.8–3.8 vuotta).

Enemmän kuin yksi hoidon aikainen seurantakuvantaminen oli toteutettu 27/38 (71,1 %) potilaalle. Yhdellä potilaalla hoito oli päättynyt, ja toinen seurantakuvaus jäänyt tekemättä 1-1,5 vuoden sisään ensimmäisestä. Muiden potilaiden, joille oli tehty vain yksi seurantakuvaus, hoito oli loppunut

ennen jatkokuvantamisten tarvetta. Jatkokuvantamiset toteutuivat 96,3 %:lla potilaista (N=26/27) 1-1,5 vuoden välein. Kuvantamiset olivat pääosin rutiininomaisia seurantakuvaus, joiden avulla arvioitiin hoidon tehokkuutta/vastetta.

Ylimääräisiä kuvauksia tehtiin viidelle (N=5/42, 12 %) potilaalle PML-taudin epäilyssä. Kaikissa tapauksissa PML suljettiin pois ja yhdellä potilaalla kyseessä oli MS-taudin aktivoituminen. Lisäksi yhdelle potilaalle kuvaus tehtiin kohonneen PML-riskin vuoksi, koska hän oli altistunut natalitsumabille lähes kolme vuotta ja saanut edeltävästi mitoksantronia. Yhdellä potilaalla MK:lla arvioitiin taudin aktiivisuutta, koska hoitovaste ei vaikuttanut riittävältä kliinisesti.

3.5 Natalitsumabihoidon kesto, lopettamisen syyt ja haittavaikutukset

Tutkimuksessa selvitettiin lisäksi natalitsumabihoidon lopettamiseen johtaneita tekijöitä ja hoidon haittavaikutuksia. Natalitsumabihoidon keston mediaani potilasjoukossamme oli 2.2 vuotta (5 kk-6.7 vuotta). Hoito lopetettiin 34 potilaalla (81,0 %) ja heillä hoidon keston mediaani oli 3.0 vuotta (9 kk-6.7 vuotta). Hoito jatkui 8 potilaalla (19,0 %) seuranta-ajan päättyessä. Heillä hoidon keston mediaani seuranta-aikana saatuun viimeiseen infuusioon mennessä oli 2.1 vuotta (5 kk-5.2 vuotta).

3.5.1 PML-riskin kohoaminen

JC-virusvasta-aineita todettiin hoidon aikana 27/42 potilaalla (64 %) ja heidän hoitonsa lopetettiin kohonneen PML-riskin vuoksi (hoidon keston mediaani 2.3 vuotta, 1.3–5.2 vuotta) (Taulukko 7.). JC-viruspositiivista 59 % (N=16/27) oli saanut natalitsumabia vähintään kahden vuoden ajan. JC-viruspositiivisista neljä (N=4/27, 14,8 %) oli vähintään kaksi vuotta kestäneen natalitsumabihoidon lisäksi saanut ennen hoitoa immunosuppressiivista lääkitystä, jolloin heillä esiintyi kaikki kolme PML-taudin riskitekijää.

Taulukko 7. PML-riski

Kohonnut PML-riski eli JC-viruspositiivisuus hoidon päättymisen syynä N (%)	27 (64,3)
Hoito yli 2 vuotta N (%)	16/27 (59,3)
Hoito yli 2 vuotta ja edeltävä immunosuppressio N (%)	4/27 (14,8)

3.5.2 Muut hoidon lopettamiseen johtaneet tekijät

Riittämätön hoitovaste natalitsumabille oli syynä hoidon lopettamiseen viidellä potilaalla (14,7 %) ja yhdellä heistä (N=1/42, 2,4 %) todettiin natalitsumabivasta-aineita veressään ja toisella maksa-arvojen kohoaminen oli myötävaikuttamassa hoidon päättymiseen. Muita yksittäisiä syitä hoidon lopettamiseen olivat toistuvat infektiot (virtsatieinfektiot, herpes simplex-virusinfektiot, pneumonia), raskaus, atooppisen ihottuman vaikeutuminen ja kanylointivaikeudet.

3.5.3 Muut haittavaikutukset

Natalitsumabin haittavaikutuksia raportoi kaikista potilaista 38,1 % (N=16) (taulukko 8.). Vain kahdella potilaalla (4,8 %) hoito keskeytettiin ensisijaisesti haittavaikutusten vuoksi. Infektioalttiuden lisääntymistä havaittiin 7 potilaalla (17 %) ja yleisimpiä olivat sinuiitit ja virtsatieinfektiot. Neljällä potilaalla (9,5 %) havaittiin ALAT-arvon nousua, mikä oli pääosin ohimenevää ja vain yhdellä potilaalla (2,4 %) myötävaikuttamassa hoidon päättymiseen. Kolmelle potilaalle (7,1 %) ilmaantui infuusion jälkeen väsymystä, flunssankaltaisia tuntemuksia tai voimattomuutta. Allergiatyypistä oiretta ilmaantui kahdelle potilaalle (N=2/42, 4,8 %) ja toisella atooppisen ihottuman paheneminen johti hoidon lopettamiseen.

Taulukko 8. Natalitsumabihoidon haittavaikutukset

Haittavaikutuksia raportoineet N (%)	16/42 (38,1)
Infektioalttius N (%)	7 (16,7)
Hoidon päättymisen syy N (%)	1 (2,4)
ALAT-arvon nousu N (%)	4 (9,5)
Infuusion jälkeiset tuntemukset N (%)	3 (7,1)
Allergiaoireet N (%)	2 (4,8)
Hoidon päättymisen syy N (%)	1 (2,4)

4. POHDINTA

Tutkimusaineisto on koottu yliopistosairaalassa vuosina 2007–2013 hoidettujen potilaiden sairaskertomuksista. Ensioireista yleisimpiä (50 %) olivat aivojen ja selkäytimen kautta kulkevien pitkien ratojen motoriset ja sensoriset oireet, joita tässä tutkimuksessa harhaanjohtavasti nimitettiin myeliittioireiksi, koska oireiden tasoa oli vaikea yksiselitteisesti määrittää sairaskertomusmerkinnöistä. Tämä on linjassa suomalaisen tutkimuksen kanssa, jossa yllä mainitut oireet edustivat lähes puolta kaikista MS-taudin ensioireista (Holmberg M ym. 2013). Aineiston ikä- ja sukupuolijakauma sekä sairauden kesto vastaa erityisen hyvin AFFIRM-, mutta myös SENTINEL-tutkimuksen potilaita (Polman CH ym. 2006, Rudick RA ym. 2006). Näissä tutkimuksissa pahenemisvaiheita esiintyi lähes kaikilla potilailla ennen hoitoa, mutta MK:ssa tehostuvia leesioita havaittiin 30–50 %:lla kuten tämän tutkimuksen aineistossa. EDSS-keskiarvot olivat samaa luokkaa, mutta AFFIRM- ja SENTINEL-tutkimuksissa suuremmalla osalla potilaista toimintakyky oli alkuun lieväasteisemmin heikentynyt (Polman CH ym. 2006, Rudick RA ym.

2006). Yhteenvedon voidaan todeta, että tämän tutkimuksen aineisto kokonaisuudessaan vastaa melko hyvin natalitsumabin teho- ja turvallisuustutkimuksien potilaita.

Natalitsumabi voidaan aloittaa aaltomaista MS-tautia sairastaville potilaille, jotka eivät ole saaneet riittävää hoitovastetta ensilinjan hoidoista eli MS-taudin on oltava aktiivinen (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Tässä tutkimuksessa MS-tauti oli aktiivinen yhtä lukuun ottamatta kaikilla potilailla (N=41) ja valtaosa heistä oli saanut immunomoduloivaa hoitoa vähintään yhdellä valmisteella. Neljälle potilaalle natalitsumabi oli aloitettu ensimmäisenä hoitona taudin erityisen aggressiivisen luonteen vuoksi. Heistä kolmella esiintyi tehostuvia leesioita MK:ssa, kahdella tyypillisiä pahenemisvaiheita ja muilla oireiden jatkuvaa etenemistä (EDSS noussut merkittävästi). Näiden tulosten perusteella natalitsumabi oli aloitettu Käypä hoito -suosituksen mukaisesti TAYS:ssa. Natalitsumabihoitoa edeltänyt taudin aktiivisuus ilmeni tyypillisinä pahenemisvaiheina valtaosalla potilaista (80 %) ja pienellä osalla (N=4) pitkittyneenä etenevänä oireistona. Kokonaisuudessaan tauti oli kliinisesti aktiivinen yli 90 %:lla, ja noin puolella esiintyi aivojen MK:ssa gadoliniumilla tehostuvia leesioita. Kymmenesosalla potilaista (N=4) oli havaittavissa aktiivisuutta vain MK:ssa. Gadoliniumilla tehostuvat leesiot ovat herkempiä osoittamaan taudin aktivoitumisen kliiniseen kuvaan verrattuna (Barkhof F ym. 1992). Tämän vuoksi natalitsumabi voidaan aloittaa ilman pahenemisvaiheiden ilmenemistä, jos MK viittaa taudin aktivoitumiseen. Ensilinjan hoitojen haitat olivat syynä natalitsumabihoidon aloittamiseen vähemmistöllä potilaista (12 %) ja kaikki heistä olivat kärsineet ihon pistospaikkareaktioista, jotka voivat olla hankalia ja estää kaikkien ensilinjan pistosmuotoisten valmisteiden käytön. Muut haitat, kuten lievemmat flunssankaltaiset oireet, edellyttävät tarkkaa natalitsumabiin liittyvien riskien pohdintaa ennen hoitoon päättymistä.

Natalitsumabihoidon aikana taudin aktiivisuus väheni kliinisesti yhteensä 32/35 potilaalla eli yli 90 %. Vain kolmella potilaalla (7 %) pahenemisvaiheiden taajuus oli lisääntynyt tai pysynyt entisellään hoitoa edeltävään vuoteen verrattuna ja yhdellä etenevä toimintakyvyn heikkeneminen jatkui. Taudin tulehduksellista aktiivisuutta kuvaavista MK-muutoksista gadoliniumilla tehostuvia leesioita ei ilmaantunut yhdellekään seurantakuvatulle potilaalle hoidon aikana ja T2-leesioita ilmaantui vähemmistölle potilaista (N=6/38). Kahdella kolmasosalla (N=25/38) MK-löydös pysyi muuttumattomana, mikä kertoo myös hyvästä hoitovasteesta yhdessä tehostuvien leesioiden puuttumisen kanssa. Nämä tulokset ovat yhteneväisiä AFFIRM- ja SENTINEL-tutkimuksien

kanssa, joissa pahenemisvaiheita saaneiden potilaiden määrä vähentyi noin 80 %, eikä tehostuvia leesioita havaittu kuin muutamalla prosentilla (Polman CH ym. 2006 ja Rudick RA ym. 2006). Kaiken kaikkiaan vain yhdellä potilaalla pahenemisvaiheet lisääntyivät ja myös MK:ssa havaittiin T2-leesioiden lisääntymistä eli hänellä sairaus oli sekä kliinisesti että radiologisesti osoitettuna aktiivinen. Enemmistöllä potilaista (N=34, 80 %) ei todettu hoidon aikana pahenemisvaiheiden lisääntymistä eikä MK:ssa tulehduksellisten muutosten (gadoliniumilla tehostuvat ja T2-leesiot) ilmaantumista eli hoitovastetta voidaan pitää erittäin hyvänä. Viidesosalla (N=7) todettiin kroonisten MK-muutoksien (T1-leesiot ja aivoatrofia) lisääntymistä hoidon aikana. Tästä voidaan päätellä, että natalizumabihoitoon aikana vain pienellä joukolla potilaita havaittiin taudin etenemiseen sopivia MK-muutoksia.

MK oli suoritettu valtaosalle kolmen kuukauden sisään hoitoa edeltävästi ja hoidon aikana suurimmalle osalle puolentoista vuoden sisällä hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen edellisestä kuvauksesta. Käypä hoito -suosituksen mukaan MK tulee suorittaa alle kolme kuukautta ennen hoidon aloittamista, ja nykyään hoidon aikana kuvantamista suositetaan JC-virusvasta-ainepositiivisille puolen vuoden välein, koska PML voi nykytiedon valossa kehittyä vain näille potilaille (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Voidaan todeta, että TAYS:ssa noudatettiin riittävän hyvin silloisia Käypä hoito -suosituksen ohjeita MK-seurannasta. Huomioitavaa on, että seuranta-aikana ylimääräisiä kuvauksia tehtiin viidelle potilaalle PML-taudin poissulkemiseksi. Seuranta-ajan pituus huomioden (Md 2.2 vuotta) PML-epäilyn vuoksi kuvauksia suoritettiin noin kaksi kertaa vuodessa, mikä kuulostaa vähäiseltä määrältä. Potilaita informoidaan tarkasti PML-tautiin viittaavista oireista ja löydöksistä, ja heidän tulee välittömästi olla yhteydessä, jos herää epäily PML:n mahdollisuudesta. Tämän luulisi johtavan siihen, että tutkimuksia PML-taudin toteamiseksi tai poissulkemiseksi tehtäisiin useammin.

Seuranta-aikana (Md 2.2 vuotta) hoidettiin potilaita, joiden alkutilanteen EDSS-arvo sopi lieväasteiseen haittaan (≤ 3.0) puolella potilaista (N=21/36) ja hoidon jälkeen kahdella kolmasosalla (N=27/42). Sekä ennen hoitoa että seurannan päättyessä 15 potilaalla EDSS oli vähintään 3.5, jolloin EDSS-arvojen jakauman voidaan karkeasti olettaa pysyneen entisellään hoidon aikana. Toimintakyky EDSS-asteikolla parani tai pysyi ennallaan 70 %:lla ja lopuilla heikkeni (N=10, 30 %). Kuudella potilaalla, joilla toimintakyky oli alkuun keskivaikea- tai vaikea-asteisesti heikentynyt (≥ 3.5), EDSS oli hoidon aikana laskenut arvoon 3.0 tai alle, jolloin nämä potilaat todennäköisesti

toipuivat hoitoa edeltäneestä pahenemisvaiheesta. Muuten toimintakyky parantui tai pysyi entisellään useammin niillä potilailla, joiden EDSS oli alussa korkeintaan 3.0. EDSS oli noussut 0.5 yksikköä neljällä potilaalla, jota voidaan pitää merkityksettömänä, jolloin hoidon aikana vain kuudella potilaalla (N=6/36, 17 %) toimintakyky oli selvemmin heikentynyt ja yhdellä todettiin lisäksi gliosin (T1-leesiot) lisääntymistä, mikä kertoo taudin aktiivisuudesta myös MK:n perusteella.

Nämä tulokset viittaavat siihen, että natalitsumabilla saattaa olla vaikutusta toimintakyvyn heikkenemistä hidastavasti tai jopa toimintakykyä parantavasti erityisesti potilailla, joiden EDSS-asteikolla arvioitu haitta oli lievääasteinen ennen hoitoa. Näillä potilailla muutokset saattavat johtua aktiivisesta tulehduksesta ja olla osittain palautuvia. Pysyvästi suurentunut EDSS heijastaa aivojen kroonisia muutoksia, jotka johtuvat palautumattomasta hermosolukadosta, johon immunomoduloivalla hoidolla natalitsumabi mukaan lukien ei pitäisi voida vaikuttaa. Tämä tutkimus viittaa myös siihen, ettei natalitsumabilla ole vaikutusta pysyvän invaliditeetin korjaantumiseen.

Suurella osalla potilaista (N=27/42, 64 %) todettiin hoidon aikana JC-virusvasta-aineita vuodesta 2011 alkaen ja heidän kaikkien hoito lopetettiin kohonneen PML-taudin riskin vuoksi. Yksikään tämän tutkimuksen potilas ei seuranta-aikana sairastunut PML-tautiin, mutta PML-riski oli yleisin syy natalitsumabihoidon lopettamiseen, mikä kertoo sen suuresta merkityksestä hoidon kulussa. PML, progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, on erittäin vakava natalitsumabihoidon komplikaatio, jonka aiheuttaa aktivoitunut JC-virus (Tan CS ja Koralnik IJ 2010). Natalitsumabi muuttaa leukosyyttien toimintaa ja siten immunitettia, minkä ajatellaan altistavan JC-viruksen reaktivaatiolle (Ferenczy ym. 2012). Mekanismi on kuitenkin edelleen epäselvä. Tämän riskin vuoksi päivitetyn Käypä hoito -suosituksen perusteella JC-virusvasta-aineet tulee määrittää nykyään ennen hoidon aloitusta eikä natalitsumabia suositella aloittamaan vasta-ainepositiivisille kuin erityistapauksissa (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Tämän tutkimuksen seuranta-aikana JC-virusvasta-aineita ei vielä määritetty ennen hoitoa, vaikka vasta-aineiden esiintyvyyden MS-potilaiden keskuudessa on todettu olevan melko suuri (50–60 %), yleisempää miehillä ja lisääntyvän iän myötä (Bozic C ym. 2011). Tällöin natalitsumabi saatettiin aloittaa myös JC-viruspositiivisille, mikä ei ole enää suositeltavaa, vaikka alle vuoden kestävää natalitsumabihoitoa voidaankin pitää riittävän turvallisena riippumatta JC-virusstatuksesta (Sorensen PS ym. 2012).

Vuonna 2012 julkaistun saksalaistutkimuksen mukaan lähes 10 % natalitsumabihoitoa saaneista alkuun JC-virusnegatiivisista potilaista muuttui positiivisiksi noin 8 kuukauden seuranta-aikana (Trampe AK ym. 2012). Tämän serokonversiotaipumuksen vuoksi Käypä hoito -suosituksessa ohjeistetaan määrittämään vasta-aineet puolen vuoden välein hoidon aikana (MS-tauti: Käypä hoito -suositus, 2014). Tämä liittyy myös siihen, että JC-viruspositiivisuus yhdessä yli kaksi vuotta kestäneen natalitsumabihoidon kanssa nelinkertaistaa PML-riskin (Bloomgren ym. 2012). Tässä tutkimuksessa JC-viruspositiivisiksi hoidon aikana todetuista yli puolet oli altistunut natalitsumabille yli kahden vuoden ajan, jolloin PML-riskin arvioidaan olevan jo 4.6/1000 ja tässä vaiheessa hoito olisi aiheellista viimeistään lopettaa (Bloomgren ym. 2012). Tulosten perusteella voidaan olettaa, että osa TAYS:ssa natalitsumabia saaneista potilaista (N=16, 38 %) saattoi altistua suurentuneelle PML-taudin riskille, vaikka hoito lopetettiin asianmukaisesti JC-viruspositiivisuus todettaessa.

Natalitsumabin odotettu hoitovaste ilmenee yleensä puolessa vuodessa hoidon aloituksesta (Elovaara I ym. 2008). Tähän tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaat, jotka olivat saaneet vähintään kuusi infuusiota natalitsumabia eli hoito oli kestänyt vähintään kuusi kuukautta, jolloin natalitsumabin hoitovastetta voitiin luotettavasti arvioida kaikilla. Riittämätön hoitovaste ja taudin aktiivisuus johti lopulta hoidon lopettamiseen vain pienellä osalla potilaista (N=5, 12 %). Neljällä viidestä, joilla hoito oli lopetettu tehottomana, toimintakyky oli pysyvästi heikentynyt EDSS-arvon perusteella. Hoidon aikana sairaus oli aktiivinen viidenneksellä hoidetuista (N=8, 19 %). Suurin osa hoidetuista oli MS-taudin osalta täysin oireettomia seurannan aikana.

Natalitsumabiin yhdistettäviä haittavaikutuksia ilmaantui hoidon aikana noin kolmasosalle potilaista (N=16/42), ja lähes puolet (N=7) liittyi infektioalttiuden lisääntymiseen. Tutkimusten mukaan natalitsumabi saattaa lisätä infektioiden ilmaantuvuutta, mutta merkitseviä eroja on saatu vain harvoissa infektioityypeissä (Miller DH ym. 2003, Polman CH ym. 2006, Rudick RA ym. 2006). Tässä tutkimuksessa varmuutta infektioiden yhteydestä natalitsumabiin ei voida saada, mutta niiden merkitys hoidon kulussa oli yleisesti pieni, koska vain yhden potilaan hoito jouduttiin lopettamaan. Allergisia reaktioita ilmaantui korkeintaan viidelle prosentille (N=2) vastaten suurten tutkimusten tuloksia (Polman CH ym. 2006, O'Connor P ym. 2014). Yhdellä hoito lopetettiin, mutta kyse ei ollut anafylaksiasta. Yliherkkyyksireaktioiden ilmaantuvuus saattaisi olla suurempi, jos olisi

huomioitu myös potilaat, jotka saivat alle kuusi infuusiota natalitsumabia. Tämä liittyy siihen, että allergiset reaktiot ovat tavallisempia lyhyen altistusajan jälkeen ja saattavat johtaa hoidon keskeyttämiseen varhaisessa vaiheessa (O'Connor P ym. 2014). Infuusion jälkeisiä tuntemuksia, tavallisimmin väsymystä, ilmaantui muutamalla potilaalle (N=3). Fatiikin onkin todettu olevan yleisempää natalitsumabia saavilla (Polman CH ym. 2006). Maksa-arvojen kohoamista havaittiin noin 10 %:lla, mutta tämä oli pääosin ohimenevää, ja maksan rasvoittuminen saattoi vääristää tuloksia. Kokonaisuudessaan natalitsumabihoito oli hyvin siedetty, koska haitat olivat yleisesti lieviä tai ohimeneviä eivätkä johtaneet hoidon lopettamiseen.

Tiivistäen voidaan todeta, että Tampereen yliopistollisessa sairaalassa kahdella kolmasosalla potilaista natalitsumabi aloitettiin ensisijaisesti ensilinjan hoitojen tehottomuuden vuoksi. Tulosten perusteella natalitsumabi vähensi taudin aktiivisuutta (pahenemisvaiheet ja aktiiviset MK-muutokset) valtaosalla potilaista (noin 80 %), jolloin hoitovastetta voidaan pitää erittäin hyvänä. Sekä pahenemisvaiheiden väheneminen että tehostuvien leesioiden puuttuminen ovat merkinä inflammaation vaimenemisesta keskushermostossa, ja remissio pahenemisvaiheiden ja MK-muutosten vähenemisen perusteella saavutettiin kolmella neljäsosalla potilaista. Toimintakyky heikkeni EDSS-arvon perusteella ja/tai MK:ssa havaittiin taudin etenemistä alle kolmasosalla potilaista, jolloin suuremmalla osalla taudin eteneminen näyttäisi pysähtyneen. Nämä tulokset ovat yhteneväisiä suurien satunnaistettujen tutkimuksien kanssa, joissa natalitsumabin on todettu olevan erittäin tehokas aaltomaisen MS-taudin hoidossa (Polman CH ym. 2006, Rudick RA ym. 2006). Kohonnut PML-taudin riski oli odotusten mukaisesti tavallisin syy hoidon lopettamiseen, ja yleisesti hoidon siedettävyyttä voidaan pitää hyvänä. Yhteenvetona todetaan, että potilasvalinta toteutui muuten asianmukaisesti, mutta natalitsumabi saatettiin aloittaa JC-virusvasta-ainepositiivisille, jotka ovat alttiita PML-taudille. Lisäksi moni JC-viruspositiivinen sai natalitsumabia yli kaksi vuotta, mikä nelinkertaistaa heidän PML-riskinsä. Kokonaisuudessaan PML-riskin huomioiminen ei sujunut täysin optimaalisesti.

Tämän tutkimuksen aineisto edustaa pientä potilasjoukkoa, mikä saattaa heikentää tulosten luotettavuutta. Seuranta-aikaa voidaan pitää riittävänä välittömän hoitovasteen ja siedettävyyden arvioimisessa. Otskoon rajoitteista huolimatta natalitsumabi vaikuttaa tulosten perusteella olevan hyvin tehokas toisen linjan lääkehoito aaltomaisessa MS-taudissa, mikä on linjassa jo olemassa olevan tutkimustiedon kanssa. PML-tautia ei ilmaantunut seuranta-aikana, mutta riski kasvoi hoidon

aikana suurella osalla potilaista, mikä vaikuttaa merkittävästi natalizumabin käyttöön MS-taudin hoidossa.

5. LÄHTEET

Barkhof F, Scheltens P, Frequin ST, ym. Relapsing-remitting multiple sclerosis: sequential enhanced MR imaging vs clinical findings in determining disease activity. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1041-7.

Barkhof F, Filippi M, Miller DH, ym. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-69.

Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, ym. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* [verkkolehti] 2012;366:1870-80:May 17.

Bozic C, Richman S, Plavina T, ym. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* [verkkolehti] 2011;70:742-50:Nov [siteerattu 20111213].

Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, ym. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* [verkkolehti] 2007;69:1391-403:Oct 2 [siteerattu 20071002].

Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G ja Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet neurol* [verkkolehti] 2010;9:438-46:Apr [siteerattu 20100319].

Compston A ja Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-31.

Elovaara I, Pirttilä T, Färkkilä M, Erälinna JP. Immunologinen hoito MS-taudin eri vaiheissa. *Duodecim* 2008;124:1615-22

Ferenczy MW, Marshall LJ, Nelson CD, ym. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* [verkkolehti] 2012;25:471-506:Jul [siteerattu 20120705].

- Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C ja Scarazzini L. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. Clin Infect Dis [verkkolehti] 2013;57:849-52:Sep [siteerattu 20130823].
- Goodman AD, Rossman H, Bar-Or A, ym. GLANCE: results of a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology [verkkolehti] 2009;72:806-12:Mar 3 [siteerattu 20090303].
- Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, ym. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. Lancet neurol 2009;8:254-60.
- Holmberg M, Murtonen A, Elovaara I ja Sumelahti ML. Increased Female MS Incidence and Differences in Gender-Specific Risk in Medium- and High-Risk Regions in Finland from 1981-2010. Mult Scler Int 2013;2013:182516.
- Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, ym. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. J Neurol [verkkolehti] 2009;256:405-15:Mar [siteerattu 20090504].
- Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, ym. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). Ann Neurol 1996;39:285-94.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Miravalle A, Schowinsky J, Corboy J ja Vollmer T. Update on PML and PML-IRIS occurring in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. J Neuropathol Exp Neurol [verkkolehti] 2012;71:604-17:Jul [siteerattu 20120622].
- Kleinschmidt-DeMasters BK ja Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med [verkkolehti] 2005;353:369-74:Jul 28 [siteerattu 20050728].
- Krokki O, Bloigu R, Reunanen M ja Remes AM. Increasing incidence of multiple sclerosis in women in Northern Finland. Mult Scler [verkkolehti] 2011;17:133-8:Feb [siteerattu 20110207].
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). Neurology 1983;33:1444-52.
- Kuusisto H. Koska tulee epäillä MS-tautia ja kuinka se diagnosoidaan? Suom Lääkäril 2012;67(7):499-502
- Mancardi GL, Sardanelli F, Parodi RC, ym. Effect of copolymer-1 on serial gadolinium-enhanced MRI in relapsing remitting multiple sclerosis. Neurology 1998;50:1127-33.
- McCormack PL ja Scott LJ. Interferon-beta-1b: a review of its use in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. CNS Drugs 2004;18:521-46.
- Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, ym. A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med [verkkolehti] 2003;348:15-23:Jan 2 [siteerattu 20030102].

Miller DH, Soon D, Fernando KT, ym. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* [verkkolehti] 2007;68:1390-401:Apr 24 [siteerattu 20070424].

MS-tauti (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. [päivitetty 20.12.2012]. www.kaypahoito.fi

MS-tauti (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. [päivitetty 3.12.2014]. www.kaypahoito.fi

O'Connor P, Goodman A, Kappos L, ym. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* [verkkolehti] 2014;83:78-86:Jul 1 [siteerattu 20140701].

O'Connor PW, Goodman A, Willmer-Hulme AJ, ym. Randomized multicenter trial of natalizumab in acute MS relapses: clinical and MRI effects. *Neurology* [verkkolehti] 2004;62:2038-43:Jun 8 [siteerattu 20040608].

Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, ym. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.

Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, ym. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [verkkolehti] 2006;354:899-910:Mar 2 [siteerattu 20060302].

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, ym. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* [verkkolehti] 2011;69:292-302:Feb.

Polman CH, Reingold SC, Edan G, ym. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, ym. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.

Pyhtinen J, Koivula A, Reunanen M. Magneettikuvauslöydökset multippeliskleroosissa. *Suom Lääkäril* 2003;49-50:5025-30

Qizilbash N, Mendez I ja Sanchez-de la Rosa R. Benefit-risk analysis of glatiramer acetate for relapsing-remitting and clinically isolated syndrome multiple sclerosis. *Clin Ther* [verkkolehti] 2012;34:159,176.e5:Jan [siteerattu 20120130].

Rice GP, Hartung HP ja Calabresi PA. Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. *Neurology* [verkkolehti] 2005;64:1336-42:Apr 26 [siteerattu 20050426].

Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, ym. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* [verkkolehti] 2006;354:911-23:Mar 2 [siteerattu 20060302].

Sanford M ja Lyseng-Williamson KA. Subcutaneous recombinant interferon-beta-1a (Rebif): a review of its use in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Drugs* 2011;71:1865-91.

Soilu-Hanninen M, Paivarinta M, Sonninen P, Parkkola R, Vuorinen T ja Eralinna JP. [Progressive multifocal leukoencephalopathy as a complication of natalizumab therapy]. *Duodecim* 2013;129:765-70.

Soon D, Altmann DR, Fernando KT, ym. A study of subtle blood brain barrier disruption in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:306-14.

Sorensen PS, Bertolotto A, Edan G, ym. Risk stratification for progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with natalizumab. *Mult Scler [verkkolehti]* 2012;18:143-52:Feb [siteerattu 20120207].

Sumelahti ML, Holmberg MH, Murtonen A, Huhtala H ja Elovaara I. Increasing Incidence in Relapsing-Remitting MS and High Rates among Young Women in Finland: A Thirty-Year Follow-Up. *Mult Scler Int* 2014;2014:186950.

Tan CS ja Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet neurol [verkkolehti]* 2010;9:425-37:Apr [siteerattu 20100319].

Trampe AK, Hemmelmann C, Stroet A, ym. Anti-JC virus antibodies in a large German natalizumab-treated multiple sclerosis cohort. *Neurology [verkkolehti]* 2012;78:1736-42:May 29 [siteerattu 20120529].

